

MISE AU POINT

Carcinome hépatocellulaire : quelles avancées majeures ces dernières années ?

Hepatocellular carcinoma: Which major advances in these last years?

Jean-Claude Barbare¹, Jean-Claude Trinchet²

1. CHU - Picardie Place Victor Pauchet, F-80054 Amiens cedex

2. Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 Juillet, F-93140 Bondy
barbare.jeanclaude@chu-amiens.fr

■ Résumé

La stéatopathie métabolique semble en cause dans 20 % des cas de carcinome hépatocellulaire (CHC). Des signatures génomiques constatées dans la tumeur ou dans le foie non tumoral sont des facteurs prédictifs de récurrence. Le sorafénib prolonge la survie des malades atteints de CHC évolué. De nouvelles molécules, de nouvelles indications du sorafénib et des critères prédictifs de l'efficacité des médicaments sont en cours d'évaluation. Faute d'une surveillance optimale des malades atteints de cirrhose, 30 % seulement des CHC sont diagnostiqués à un stade précoce. La radiofréquence peut être considérée comme

un traitement curatif de première intention. Les résultats de la résection hépatique s'améliorent en termes de récurrence et de survie. Une extension des critères de sélection des patients pour la transplantation a été proposée. Une faible proportion des patients atteints de CHC bénéficie actuellement de ce traitement curatif. La stratégie de premier traitement curatif suivi de transplantation en cas de récurrence, n'entraîne pas de perte de chances pour les patients. La radiothérapie focalisée à haute dose et la radioembolisation ont donné des résultats prometteurs lors d'études préliminaires.

Mots-clés

Carcinome hépatocellulaire ; Revue ; Avancées majeures

■ Abstract

The metabolic syndrome seems the main risk factor in 20% of the cases of hepatocellular carcinoma (HCC). Genomic signatures in the tumor or in the surrounding liver are predictive factors of recurrence. Sorafenib prolongs survival in patients with advanced HCC. New molecules, new indications of sorafenib and predictive criteria of efficiency are under evaluation. Due to lack of an optimal surveillance of patients with cirrhosis, only 30% HCC are currently diagnosed at an early stage. Radiofrequency can be considered as

a first intention curative treatment. The results of hepatic resection recently improved in terms of recurrence and of survival. An extension of the selection criteria for transplantation was proposed. A small proportion of patients with HCC currently benefits from this curative treatment. The strategy of a first curative treatment followed by transplantation in case of recurrence is not associated with a loss of chances for the patients. High-dose focused radiotherapy and radioembolization gave promising results in preliminary studies.

Keywords

Hepatocellular carcinoma; Review; Major advances

Une abondante littérature paraît chaque année à propos du carcinome hépatocellulaire (CHC), en particulier depuis l'avènement des thérapies ciblées. Dans l'esprit de la revue, un « CHC Digest » semble utile afin d'en retenir l'essentiel. La règle du jeu de cet

éditorial a donc été de faire un choix, nécessairement arbitraire et discutable, afin d'exposer les informations récentes paraissant les plus importantes et ayant le plus de conséquences pratiques, sans s'interdire de citer les contributions des équipes françaises !

■ Épidémiologie

Comme dans la plupart des pays développés, il a été constaté ces 20 dernières années une nette augmentation de l'incidence du CHC en France [1]. Il a été estimé par l'InVS et l'INca que le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France était passé de 1 800 en 1980 à 7 100 en 2008. Des données préliminaires suggèrent une stabilisation de l'incidence et une diminution de la mortalité. La durée médiane de survie reste inférieure à 1 an [2]. Du fait du lien étroit existant entre cirrhose et CHC, l'alcool et le VHC sont les causes principales de CHC en France [3]. La stéatopathie métabolique due au diabète et à l'obésité pourrait être en cause dans 20 % des cas de CHC [4,5].

■ Compréhension de la carcinogenèse hépatique

Des signatures génomiques, constatées dans la tumeur et/ou le foie non tumoral, sont des facteurs prédictifs de récurrence après traitement curatif. Parmi 22 signatures génomiques rapportées dans la littérature comme ayant une valeur pronostique, 2 ont été retenues comme facteur indépendant prédictif de récurrence d'un CHC, une signature constatée dans le foie non tumoral rapportée par une équipe japonaise, et une signature dite « G3 », constatée dans le foie tumoral [6]. Ce sigle « G3 » fait référence au « Groupe 3 » d'une nouvelle classification des CHC proposée par une équipe française, caractérisé par la présence d'une mutation du gène TP 53 et la surexpression de gènes contrôlant le cycle cellulaire [7].

■ Traitement médicamenteux

Ces avancées dans la compréhension de la carcinogenèse ont permis le développement de nouveaux traitements ciblés tels que le sorafénib. Dans un essai de phase III international, ayant comparé le sorafénib et un placebo chez des malades atteints de CHC évolué, il a été constaté un allongement significatif de la survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois) et de la survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois) chez les malades traités par sorafénib [8]. Des résultats identiques ont été constatés dans un essai effectué avec les mêmes critères d'inclusion dans la zone Asie-Pacifique [9]. Compte tenu de ces résultats, un groupe de travail PRODIGE-AFEF a retenu comme indication du sorafénib : « Traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé et Child-Pugh A » [10].

Cet avènement des thérapies ciblées dans le traitement du CHC a été une avancée essentielle, mais l'effet sur la survie du sorafénib reste modeste. De nombreux essais sont en cours pour, d'une part, évaluer l'effet du sorafénib dans d'autres situations que la monothérapie du CHC évolué sur cirrhose bien compensée, et d'autre part, évaluer de nouvelles thérapies ciblées et des associations de traitements. Un grand essai randomisé de

phase III présenté à l'ASCO 2011 a montré chez plus de 1 000 patients la supériorité du sorafénib sur le sunitinib avec une meilleure survie globale (médiane 10,2 mois vs 7,9 mois, $p < 0,001$) et beaucoup moins de décès toxiques (1 % vs 9 %) [11]. Dans des essais de phase II, il a été constaté une activité antitumorale avec d'autres thérapies ciblées, comme le bevacizumab et le brivanib, mais l'efficacité de ces médicaments en termes de survie n'a pas été encore été démontrée (études de phase III en cours pour le brivanib).

Outre l'évaluation de nouvelles molécules, l'une des priorités doit être la recherche de facteurs prédictifs de l'efficacité des thérapies ciblées, afin de mieux guider, c'est-à-dire individualiser le choix du traitement.

■ Diagnostic précoce

Dans une étude nord-américaine, seulement 17 % des patients atteints de CHC chez qui le diagnostic de cirrhose était connu depuis au moins 3 ans avaient bénéficié d'une surveillance régulière par échographie [12]. Dans une cohorte de 1 000 patients atteints de CHC pris en charge dans les centres hospitaliers français, il a été constaté que 20 % seulement des CHC sont diagnostiqués actuellement lors de la surveillance d'une cirrhose [5].

Il existe un contraste entre les résultats issus d'études académiques de surveillance, qui montrent une proportion élevée (au moins 50 à 60 %) de patients éligibles pour un traitement curatif [13,14], et ceux des études réalisées en population générale, dans lesquelles la proportion de patients atteints de CHC potentiellement curables est très inférieure (moins de 30 %) et où l'on constate qu'une minorité seulement des patients atteints de cirrhose bénéficient d'une surveillance régulière [5, 12]. Des efforts doivent donc être entrepris visant une meilleure identification des patients atteints de cirrhose, la mise en œuvre des recommandations concernant leur surveillance et l'utilisation de modalités optimales de diagnostic et de traitement grâce à la contribution des centres de référence.

Un essai randomisé français, comparant deux périodicités pour les échographies de surveillance, a montré que le rythme trimestriel, par rapport au rythme semestriel, permettait la détection de plus de petits nodules, mais ne permettait pas de diagnostiquer plus de CHC, probablement en raison des difficultés de la caractérisation diagnostique des nodules [14].

■ Traitements curatifs

Radiofréquence (RF)

Une méta-analyse a montré que, comparée à l'alcoolisation, la RF entraîne une amélioration du taux de survie globale à 3 ans [15].

Le référentiel de l'AASLD considère la RF comme un « traitement efficace et sûr pour les petits CHC non éligibles pour une résection hépatique » [16]. Deux études européennes, dont une française, ayant inclus des patients traités par RF en première intention, ont

constaté d'excellents résultats en termes de survie, même chez des patients éligibles pour une résection [17, 18]. La RF peut donc être considérée comme un traitement de première intention chez les malades ayant un CHC ≤ 5 cm (ou mieux ≤ 3 cm), et une fonction hépatique conservée. Comparée à la résection, elle a un moindre coût et moins de contre-indications. De nouvelles méthodes de destruction percutanée sont en cours de développement.

Résection hépatique

Chez des patients atteints de CHC unique et ayant une cirrhose compensée, une étude française a constaté après résection hépatique, des résultats plus favorables que ceux précédemment rapportés : taux de survie globale et de survie sans récurrence à 5 ans de respectivement 72 % et 44 %, mortalité post-opératoire de 4,5 %. Ces résultats sont probablement liés à l'amélioration de la sélection et de la prise en charge des patients, ainsi qu'à la prise en compte de l'étiologie de la cirrhose [19].

Transplantation hépatique (TH)

Elle reste le traitement « idéal » des petits CHC, traitant de façon radicale à la fois la tumeur et sa cause, la cirrhose. De nouveaux critères de sélection des patients ont été proposés. Une grande étude rétrospective a constaté que des patients sans envahissement vasculaire et entrant dans les critères « Up-to-seven » (diamètre en cm du plus gros nodule + nombre de nodules ≤ 7) avaient une probabilité de survie égale ou supérieure à celle des patients ayant les classiques critères de Milan [20]. Il semble prématuré d'utiliser en routine ces nouveaux critères, faute de validation externe et parce que dans l'étude, la morphologie tumorale avait été déterminée en postopératoire.

Lorsqu'une indication de TH est retenue, en raison du délai avant la disponibilité d'un greffon, un traitement d'attente par chimioembolisation (CE) artérielle est souvent réalisé. Dans ce cas, il a été montré que la progression tumorale constatée en cas de séances répétées de CE était un élément pronostique péjoratif [21].

Des équipes françaises ont montré que la stratégie d'un premier traitement suivi de TH en cas de récurrence n'entraînait pas de perte de chance par rapport à la TH en première intention [19, 22].

En raison de la fréquence des contre-indications, de la pénurie de greffons et aussi de son coût, la TH ne peut être aujourd'hui proposée qu'à une faible proportion des patients atteints de CHC [2, 5].

Traitements locorégionaux palliatifs

Ils ont été évalués seulement dans des essais de phase II. La preuve de leur efficacité n'ayant pas été formellement démontrée, leur indication doit être réservée aux essais thérapeutiques, ou éventuellement discutée en RCP de recours, dans les cas où aucun autre traitement validé n'est possible.

La radiothérapie focalisée à haute dose (de conformation ou avec stéréotaxie) peut stériliser un nodule de CHC avec une tolérance acceptable chez les patients Child-Pugh A [23]. Cette technique a l'avantage de délivrer de fortes doses

d'irradiation sur le nodule tumoral en épargnant, de façon relative, le parenchyme hépatique péri tumoral. Elle ne doit être discutée que chez les patients ayant un CHC < 5 cm et qui ne peuvent pas bénéficier des options potentiellement curatives.

Des études rétrospectives effectuées chez des malades en attente de TH ont suggéré que la **CE hypersélective** était plus efficace que la CE conventionnelle en termes de nécrose tumorale [24]. La sélectivité du cathétérisme semble permettre de traiter la tumeur sans « déborder » sur le foie non tumoral et d'administrer le traitement sur les deux versants, artériel et portal, de la vascularisation. Ce traitement pourrait parfois être curatif pour des CHC de petite taille en cas d'impossibilité du traitement chirurgical et de la destruction percutanée.

La Radioembolisation est une nouvelle méthode de traitement consistant en l'injection intra artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, émettrices de rayonnement gamma, associant donc une radiothérapie « interne » et une embolisation. Par rapport au lipiodol radioactif, l'intérêt de l'yttrium est l'absence de nécessité d'isoler le patient en chambre plombée après la procédure. L'absence de perfusion portale reste une contre indication. Dans des études rétrospectives et de cohorte, le taux de réponse était de 40 à 50 %, le temps à progression était de 13 mois et la médiane de survie globale était de 20 mois [25]. Dans une étude rétrospective comparative, la radioembolisation entraînait un temps à progression supérieur et un taux de complication moindre que la chimioembolisation, mais il n'a pas été constaté de différence de survie globale entre les deux méthodes [25].

De nouvelles modalités de CE utilisant des microsphères chargées de cytotoxiques (**DC Beads**) sont aussi en évaluation ; elles ont l'avantage d'une meilleure standardisation de la technique, mais, bien qu'une meilleure biodisponibilité du cytotoxique sur le site tumoral ait été constatée, leur supériorité sur la CE conventionnelle n'a pas été démontrée en termes de survie [26].

Référentiels

Le référentiel de pratiques faisant autorité sur le plan international a été actualisé par l'**AASLD en 2011** (16). Le célèbre algorithme décisionnel pour le traitement dit « de Barcelone » est inchangé. Les nouveautés concernent le diagnostic non invasif : en cas de découverte d'un nodule chez un malade atteint de cirrhose, l'algorithme diagnostique, simplifié, repose seulement sur le scanner et l'IRM (aspect hypervascularisé au temps artériel associé à un lavage au temps portal ou au temps tardif) ; l'AFP et l'échographie de contraste ont disparu par rapport à la version 2005 et il n'y a que 2 cas de figure (au lieu de 3) en fonction du diamètre du nodule.

Une version actualisée « 2011 » du chapitre CHC du **Thésaurus National de Cancérologie Digestive**, tenant compte de l'actualisation AASLD, a été mise en ligne sur le site de la SNFGE.

Aucun lien d'intérêt déclaré

■ Références

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Incidence et mortalité des cancers en France durant la période 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159-75.
2. Borie F, Bouvier AM, Herrero A, et al. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: A population based study in France. *J. Surg. Oncol* 2008;98:505-9.
3. Borie F, Tretarre B, Bouvier AM, et al. Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:984-9.
4. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma. Two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651-61.
5. Rosa I, Denis J, Renard P, et al. Etude longitudinale descriptive de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire en France. Soumis à publication.
6. Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1501-13.
7. Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42-52.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
9. Cheng AL, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
10. Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O. Use of sorafenib (Nexavar®) in the treatment of hepatocellular carcinoma: PRODIGE AFEF recommendations. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:3-7.
11. Cheng A. Proceedings ASCO 2011 : abstract N° 4000. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=78796
12. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, et al. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010;52:132-41.
13. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20-S37.
14. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
15. Cho YK, Kim JK, Kim MY et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-59.
16. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-22.
17. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-9.
18. N'kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475-83.
19. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma. Long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:738-46.
20. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
21. Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006;12:1260-7.
22. N'kontchou G, Aout M, Laurent A, et al. Survival after radiofrequency ablation and salvage transplantation in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56(1):160-6.
23. Merle P, Mornex F, Trepo C, et al. Innovative therapy for hepatocellular carcinoma: three-dimensional high-dose photon radiotherapy. *Cancer Lett* 2009;286:129-33.
24. Dharancy S, Boitard J, Decaens T et al. Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Liver Transpl* 2007;13:665-71.
25. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497-507.
26. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.